



(19)

(11) Publication number: **5**

Generated Document.

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(21) Application number: **51078780**(51) Intl. Cl.: **C07D239/82**(22) Application date: **01.07.76**

(30) Priority:	(71) Applicant: <b>SUMITOMO CHEM CC</b>
(43) Date of application publication: <b>18.01.78</b>	(72) Inventor: <b>YAMAMOTO MICHIOH KOSHIBA MASAO YAMAMOTO HISAO</b>
(84) Designated contracting states:	(74) Representative:

**(54) PREPARATION OF 3,4-DIHYDRO-2 (1H) QUINAZOLINE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

PURPOSE: To prepare the title compounds, useful as antiphlogistics, blood-sugar lowering action, etc., by the reaction of novel quinazolium salts, obtained by reacting 2(1H)-quinazoline derivatives with an alkylating agent, with water or an alcohol.

COPYRIGHT: (C)1978,JPO&amp;Japio

**BEST AVAILABLE COPY**

⑨日本国特許庁

⑩特許出願公開

公開特許公報

昭53—5180

⑤Int. Cl. <sup>2</sup> C 07 D 239/82 // A 61 K 31/505	識別記号 A B E A D P A E B A E M	⑥日本分類 16 E.464 30 G 133.42 30 H 22 30 H 73 30 H 44 30 H 621	庁内整理番号 7138—44 6617—44 5727—44 5727—44 5727—44 5727—44	④公開 昭和53年(1978)1月18日 発明の数 2 審査請求 未請求
---	--	---	--	--

(全 5 頁)

⑤3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キナゾリノン  
誘導体の製造法

西宮市両度町4番1—105

⑦発明者 山本久夫

神戸市東灘区森北町6丁目4番  
53号

⑥特 願 昭51—78780

⑥出 願 昭51(1976)7月1日

⑦発明者 山本道博

西宮市高木東町16番40—309

⑦出 願 人 住友化学工業株式会社

大阪市東区北浜5丁目15番地

同 小柴正雄

⑦代理人 弁理士 木村勝哉 外1名

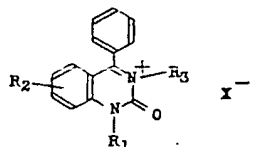
明 細 書

1. 発明の名称

3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キナゾリノ  
ン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



〔式中、 $R_1$ は低級アルキル基、低級ハロアルキル基または低級シクロアルキルアルキル基を、 $R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アセチル基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 $R_3$ は低級アルキル基を、 $X$ はヨウ素または臭素原子を意味する。〕

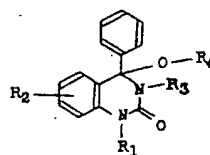
であらわされるキナゾリニウム塩と、一般式



〔式中、 $R_4$ は水素原子または低級アルキル

基を意味する。〕

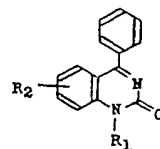
であらわされる水またはアルコールとを反応  
させることを特徴とする一般式



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は前記と同じ  
意味を有する。〕

であらわされる3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -  
キナゾリノン誘導体の製造法。

(2) 一般式

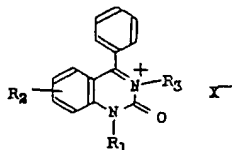


〔式中、 $R_1$ は低級アルキル基、低級ハロアルキル基または低級シクロアルキルアルキル基を、 $R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アセチル基、低級アルキル基また

は低級アルコキシ基を意味する。) であらわされる 2 ( / H ) - キナゾリノン誘導体と、一般式



〔式中、 $R_3$ は低級アルキル基を、 $X$ はヨウ素または臭素原子を意味する。〕 であらわされるアルキル化剤とを反応させて一般式



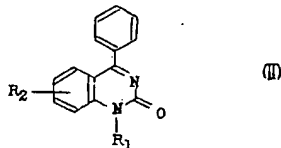
〔式中、 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ および $X$ は前記と同じ意味を有する。〕 であらわされるキナゾリニウム塩とし、次いでこれと一般式



〔式中、 $R_4$ は水素原子または低級アルキル基を意味する。〕 であらわされる水またはアルコールとを反応

アセチル基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 $R_3$ は低級アルキル基を、 $R_4$ は水素原子または低級アルキル基を意味する。) であらわされる 3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) - キナゾリノン誘導体の新規な製造法に関するものである。

即ち、本発明は一般式(III)



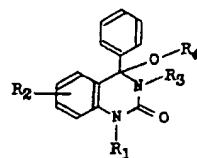
〔式中、 $R_1$ および $R_2$ は前記と同じ意味を有する。〕

であらわされる 2 ( / H ) - キナゾリノン誘導体と、一般式(IV)



〔式中、 $R_3$ は前記と同じ意味を有し、 $X$ はヨウ素または臭素原子を意味する。〕 であらわされるアルキル化剤とを反応させて、一般式(V)

させることを特徴とする一般式



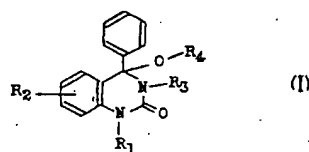
〔式中、 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ および $R_4$ は前記と同じ意味を有する。〕

であらわされる 3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) - キナゾリノン誘導体の製造法

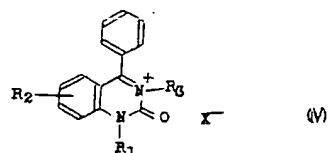
### 3. 発明の詳細な説明

本発明は 3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) - キナゾリノン誘導体の製造法に関する。

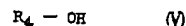
さらに詳しく言えば、本発明は一般式(I)



〔式中、 $R_1$ は低級アルキル基、低級ハロアルキル基または低級シクロアルキルアルキル基を、 $R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、



であらわされるキナゾリニウム塩とし、次いでこれと一般式(V)



であらわされる水またはアルコールとを反応させて前記一般式(I)の 3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) - キナゾリノン誘導体を製造する方法である。

本発明の方法によって得られる一般式(I)の 3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) - キナゾリノン誘導体は、抗炎症作用、血糖低下作用、ヒスタミン $H_2$ 受容体拮抗作用または抗トリコモナス作用等の薬理作用を有し、医薬として有用である。また、前記一般式(V)のキナゾリニウム塩は文献未記載の新規化合物であって、種々のキナゾリノン誘導体の合成中間体として有用な化合物である。

る。

本発明はこのような価値ある化合物の工業的に有利な新規製造法を提供するものである。

本発明の方法を実施するには、まず前記一般式(Ⅰ)の2(ノH)-キナゾリノン誘導体と一般式(Ⅱ)のアルキル化剤とを不活性溶媒の存在下または過剰のアルキル化剤を溶媒として加熱することによって、一般式(Ⅲ)のキナゾリニウム塩を生成させるアルキル化剤としては、ヨウ化アルキルが好ましく、溶媒を使用する場合はベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、クロロホルム、ノ、2-ジクロロエタン、ノ、ノ、2, 2-テトラクロロエタン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、ジメチルホルムアミド等が用いられる。

本反応によって生成するキナゾリニウム塩は、一塩単離するか、あるいは反応混合物のまま次の工程の反応に付すことができる。

原料物質である一般式(Ⅰ)の2(ノH)-キナゾリノン誘導体は、たとえば日本特許公報昭47

-27106、昭47-29517 あるいは昭47-

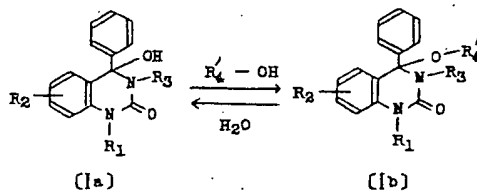
48396 等に記載の方法によって製造される。

次にこのようにして生成されたキナゾリニウム塩(Ⅲ)を水またはアルコールと作用させることにより、前記一般式(Ⅰ)の3, 4-ジヒドロ-2(ノH)-キナゾリノン誘導体が得られる。

本反応は過剰の水またはアルコールを溶媒として反応することにより容易に目的化合物が得られるが、必要ならば前工程と同様な不活性溶媒中で行なうこともできる。また、本反応を塩基性物質の存在下に行なうことによって、反応を促進することができる。適当な塩基性物質としては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、アンモニアなどがあげられる。

本発明の方法によって得られる一般式(Ⅰ)の3, 4-ジヒドロ-2(ノH)-キナゾリノン誘導体は、下記の反応式で示されるように、4-ヒ

ドロキシ体 [(a)] と4-アルコキシ体 [(b)] との間で互いに容易に変換される。



〔式中、 $R_1$ ,  $R_2$ および $R_3$ は前記と同じ意味を有し、 $R_4$ は低級アルキル基を意味する。〕

本発明の方法によってたとえば下記の3, 4-ジヒドロ-2(ノH)-キナゾリノン誘導体を得ることができる。

ノ、3-ジメチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2(ノH)-キナゾリノン

ノ-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2(ノH)-キナゾリノン

ノ-エチル-3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-

2(ノH)-キナゾリノン

ノ-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2(ノH)-キナゾリノン

ノ-エチル-3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2(ノH)-キナゾリノン

ノ-イソプロピル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2(ノH)-キナゾリノン

ノ-イソプロピル-3-メチル-4-メトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2(ノH)-キナゾリノン

ノ-イソプロピル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2(ノH)-キナゾリノン

ノ-(2-クロロエチル)-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2(ノH)-キナゾリノン

ノ-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-

3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) -キナゾリノン

1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) -キナゾリノン

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) -キナゾリノン

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) -キナゾリノン

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) -キナゾリノン

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) -キナゾリノン

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-

ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) -キナゾリノン

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) -キナゾリノン

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-アセチル-3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) -キナゾリノン

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ロープロポキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) -キナゾリノン

以下に実施例を挙げて本発明の方法をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されない。

#### 実施例 1

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2 ( / H ) -キナゾリノン

2.2g にヨウ化メチル 2.0g を加えて 17 時間還流した。析出晶をろ取し、エーテルで洗

淨して乾燥すると、暗赤色の 1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-フェニル-6-クロロ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリニウムヨウ素塩 1.9g が得られた。融点 191°C (分解)

#### 実施例 2

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2 ( / H ) -キナゾリノン

3.1g にヨウ化エチル 2.0g を加えて 16 時間還流した。析出晶を熱時ろ過しヨウ化エチルで洗淨して乾燥すると、1-シクロプロピルメチル-3-エチル-4-フェニル-6-クロロ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリニウムヨウ素塩 1.73g が得られた。融点 26.5°C (分解)

#### 実施例 3

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-フェニル-6-クロロ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリニウムヨウ素塩 0.1g に水 1.0g を加え、50~60°C で 30 分

間攪拌すると無色沈殿が生じた。冷却後これをろ取し、水洗して乾燥すると、定量的に 1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) -キナゾリノンが得られた。酢酸エチルから再結晶すると融点 205°C (分解) の無色針状晶となった。

#### 実施例 4

1-シクロプロピルメチル-3-エチル-4-フェニル-6-クロロ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリニウムヨウ素塩 0.5g に水 1.0g および濃アンモニア水 1g を加えて 70~80°C で加熱した。冷却後無色沈殿をろ取し、水洗して乾燥すると、1-シクロプロピルメチル-3-エチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2 ( / H ) -キナゾリノンが得られた。これをクロロホルム-イソプロピルエーテルから再結晶すると、融点 231°C (分解) の無色針状晶となった。

#### 実施例 5

ノシクロプロビルメチル-3-エチル-4-フェニル-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリニウムヨウ素塩0.2gに炭酸ソーダ0.2g、水5mlおよびメタノール10mlを加えて10分間還流後反応液を減圧留去し、残さにクロロホルムを加えて溶解し、クロロホルム層を水洗後芒硝で乾燥して減圧下に留去した。

さらに得られた残さをメタノールに加温溶解して再び溶媒を減圧留去すると、淡黄色油状のノシクロプロビルメチル-3-エチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンが得られた。

#### 実施例 6

ノシクロプロビルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン0.93gをジメチルホルムアミド20mlに溶解し、ヨウ化メチル5gを加えて100°Cで13

#### 実施例 8

ノシクロプロビルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン0.8gをジメチルホルムアミド15mlに溶解し、臭化エチル5gを加えて、100°Cで13時間攪拌した。冷却後氷水に注入してクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗後芒硝で乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残さにメタノールを加えて加温溶解後再び溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して分離精製すると、淡黄色油状のノシクロプロビルメチル-3-エチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン0.12gが得られた。

#### 実施例 9

ノメチル-4-フェニル-6-アセチル-2(1H)-キナゾリノン2gをジメチルホルムアミド50mlに溶解し、ヨウ化メチル5gを加えて室温で2時間攪拌した。氷水注

特開 昭53-5180 (5)

時間加熱攪拌した。次いで氷水中に注入し、析出沈殿をろ取してエーテルで洗浄後酢酸エチルから再結晶すると、無色針状のノシクロプロビルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン0.73gが得られた。融点205°C(分解)

#### 実施例 7

実施例6により得られたノシクロプロビルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン0.5gをエタノール10mlに加温溶解した後、エタノールを減圧留去すると淡褐色油状物が得られた。これにイソプロピルエーテルを加えて結晶化すると無色針状のノシクロプロビルメチル-3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンが得られた。融点100.5~101.5°C。

入後クロロホルムで抽出し、水洗して芒硝で乾燥後溶媒を減圧留去した。残さにエタノールを加えて加温溶解後再び溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して分離精製すると、淡黄色油状のノシクロプロビルメチル-3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-アセチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンが得られた。

BEST AVAILABLE COPY